

Komentarz

Polifenolowe związki pochodzenia roślinnego – czy to nowy lek przeciwplatekrowy?

prof. dr hab. Anetta Undas

Instytut Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie



Nie ma wątpliwości, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zmniejsza o ok. 20% ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub innych zakrzepowo-zatorowych powikłań miażdżycy w profilaktyce wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych i wywiera znacznie słabszy efekt w profilaktyce pierwotnej z istotną redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i wieńcowych.

Stosowanie ASA u 1000 pacjentów w ramach profilaktyki wtórnej przez średnio 33 miesiące może zapobiec 33 incydentom sercowo-naczyniowym, 14 zgonom, powodując 9 poważnych krwawień [1]. Jednak od kilku lat zbierają się ciemne chmury nad niezachwianą dotąd pozycją ASA w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, wobec zjawiska dużej reaktywności płytek mimo stosowania tego leku. Nadal przyczyny tego zjawiska są niejasne (od tzw. opornego pacjenta, przez „oporne płytki”, do „opornej choroby”, jaką często jest miażdżycą). Tak zwana „oporność na ASA” dotyczy mniej niż 10% osób w stabilnym okresie choroby, czyli jest ona znacznie rzadsza niż utrzymująca się zwiększona reaktywność płytek w czasie stosowania kłopidogrelu (średnio u 20–30% pacjentów z chorobą wieńcową).

Jak zwiększyć wrażliwość płytek na ASA, nie narażając pacjenta na krwawienia lub inne działania niepożądane? Nie wiemy, ponieważ samo zwiększenie dawki ASA wywiera ograniczony skutek, co pokazuje również badanie Golańskiego i wsp., ale na pewno podwojenie dawki zwiększy ryzyko krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. W tym świetle ciekawe jest wstępne spostrzeżenie poczynione przez Autorów, a pokazujące nasilenie działania ASA w dawce 75 mg dziennie, mierzonego agregacją płytek w odpowiedzi na adenylozynodifosforan (ADP) w osoczu bogatopłytkowym pod wpływem preparatu z jagód aronii, uważanych za jedno z najbogatszych źródeł substancji o działaniu antyoksydacyjnym, przede wszystkim antocyjaninów (ok. 300 mg na 100 g jagód). Antocyjaniny, wraz z procyanidynami, wykazują w badaniach na modelach zwierzęcych i *in vitro* potencjalnie korzystne działania obejmujące efekty immunomodulacyjne, przeciwzapalne, bakteriostatyczne, przeciwwirusowe oraz przeciwplatekrowe [2]. Doustnie antocyjaniny mogą być wchłaniane, jednak dotychczas kilkanaście badań klinicznych z użyciem preparatów aronii nie wykazało istotnych korzyści u ludzi [2], co nie wyklucza jednak, że w odpowiedniej dawce w pewnej grupie chorych preparaty produkowane z aronii będą pomocne w profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych. Z punktu widzenia praktyki klinicznej, ciekawsze byłoby oznaczenie stopnia

zahamowania agregacji pod wpływem ADP u chorych otrzymujących kłopidogrel, zwłaszcza tych, u których agregacja płytek krwi indukowana ADP nadal jest wysoka. W 2010 r. udało się nam wykazać w Instytucie Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 nasilają działanie przeciwplatekrowe kłopidogrelu u chorych po planowym zabiegu angioplastyki tętnic wieńcowych [3]. Może wyciąg z aronii, podobnie jak kwasy omega-3, okaże się bezpiecznym uzupełnieniem terapii przeciwplatekrowej u pacjentów stosujących podwójną terapię przeciwplatekową. Sprawdzenie tej koncepcji wydaje się warte zachodu.

Jakie mogłyby być mechanizmy działania przeciwplatekowego wyciągu z aronii? Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie blokuje aktywność cyklooksygenazy 1 (COX-1), powodując zahamowanie syntezy cyklicznych nadtlenków prostaglandyn PGG₂ i PGH₂ z kwasu arachidonowego, a w konsekwencji tromboksanu A₂ (TXA₂), jednego ze słabszych agonistów płytkowych, upośledzając agregację płytek. W aktualnym badaniu nie zaobserwowano wpływu wyciągu z aronii na stężenie tromboksanu B₂ (TXB₂) we krwi pacjentów. Czy zatem rzeczywiście wyciąg z aronii modyfikuje swoiste działanie ASA? Prawdopodobnie osłabienie stresu oksydacyjnego [4], typowo zwiększonego u osób z zaawansowaną chorobą wieńcową, odpowiada za efekt wyciągu z aronii. Kilka prac z ośrodka łódzkiego na temat działań przeciwplatekowych i antyoksydacyjnych wyciągu z aronii pokazało m.in., że wyciąg zmniejsza peroksydację lipidów w płytce i ekspresję glikoprotein płytkowych IIb/IIIa [4].

W codziennej praktyce pamiętajmy, aby przypominać pacjentom wymagającym wtórnej profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych o konieczności regularnego stosowania ASA; ocena czynności płytek po 2 godz. od zażycia ASA w obecności lekarza lub pielęgniarki sprawia, że 20–30% chorych zmniejsza reaktywność swoich płytek wcześniej niezadawalającą. U chorych na cukrzycę typu 2 warto też pomyśleć o stosowaniu 2 razy dziennie małych dawek ASA, ponieważ coraz więcej danych sugeruje korzyści z takiego dawkowania, zwłaszcza u osób o dużej reaktywności płytek, w czasie terapii ASA.

Podsumowując, badanie Golańskiego i wsp. sugeruje, że u chorych po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego dodatkowa interwencja za pomocą soku z aronii lub zawartych w niej składników biologicznie czynnych może poprawić skuteczność terapii przeciwplatekowej. Ta hipoteza jest niezwykle atrakcyjna wobec znikomego ryzyka istotnych klinicznie działań niepożądanych tej interwencji. Wypada zachęcić Autorów do kontynuacji badań już w modelu podwójnie ślepej próby z randomizacją.

Piśmiennictwo

1. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43-49.
2. Chrubasik C, Li G, Chrubasik S. The clinical effectiveness of chokeberry: a systematic review. *Phytother Res* 2010; 24: 1107-1114.
3. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1671-1678.
4. Olas B, Kedzierska M, Wachowicz B, Stochmal A, Oleszek W. Effects of polyphenol-rich extract from berries of *Aronia melanocarpa* on the markers of oxidative stress and blood platelet activation. *Platelets* 2010; 21: 274-281.